

ЯРЕМЕНКО ВОЛОДИМИР

Київський національний університет технологій та дизайну
Акціонерне товариство «Фармак»
<https://orcid.org/0009-0001-1757-5500>
e-mail: yaremenko.vy@knutd.edu.ua

ГОЙ АНДРІЙ

Київський національний університет технологій та дизайну
Акціонерне товариство «Фармак»
<https://orcid.org/0009-0004-7044-4050>
e-mail: goi.am@knutd.edu.ua

ПІДВИЩЕННЯ РОЗЧИНЕННЯ МЕФЕНАМІНОВОЇ КИСЛОТИ ШЛЯХОМ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМЕРНОГО КОМПОЗИЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ У ВИГЛЯДІ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ

У статті комплексно проаналізовані отримані полімерні композиційні матеріали з мефенаміновою кислотою у вигляді твердих дисперсних систем (ТДС). В якості полімерних носіїв використано фармацевтично прийнятні та широко розповсюджені полімери: полівінілпіролідон (ПВП) та гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ). Для отримання ТДС використано загальноприйняті методи, такі як метод розпилювального сушіння (spray drying) та метод спільного подрібнення (co-milling). Наряду з вищезгаданими методами були апробовані перспективні та, в той же час, притаманні для фармацевтичної промисловості методи вологого гранулювання, такі як гранулювання в псевдозрідженому шарі (fluid bed granulation) та гранулювання високого зсуву (high shear granulation).

Встановлено, що методи вологого гранулювання дають можливість для отримання ТДС з мефенаміновою кислотою і значно покращують її розчинення. ТДС МК та ГПМЦ виготовлені методом гранулювання високого зсуву та методом гранулювання у псевдозрідженому шарі демонструють підвищення розчинення в 8,60 та 9,46 разів відповідно. В той же час ТДС з ПВП отримані тими самими методами практично призводить до зростання розчинення мефенамінової кислоти.

Також встановлено що ТДС МК з ГПМЦ отримані методами розпилювального сушіння (spray drying) та спільного подрібнення (co-milling) демонструють суттєве підвищення розчинення діючої речовини в порівнянні з ТДС, в склад яких в якості полімерного носія входить ПВП.

Проаналізовано найбільш перспективні з точки зору підвищення розчинення діючої речовини, ТДС МК : Манітол : ГПМЦ (5 : 10 : 85) виготовлені методом вологого гранулювання високого зсуву та методом гранулювання в псевдозрідженому шарі за фармако-технологічними показниками (насіпна густина, фракційний склад, плинність, кут відкосу, втрата в масі при висушуванні, морфологічні особливості часток). Розраховані комплексні емпіричні показники Індекс Карра (Carr index): (6,00 - 6,97 дуже хороша (відмінна)) та коефіцієнт Гауснера (Hausner ratio): (1,064 - 1,075 дуже хороша (відмінна)), в той час коли МК має Індекс Карра (Carr index): (31,82 погана плинність) та коефіцієнт Гауснера (Hausner ratio): (1,47 погана плинність).

Результати аналізу всіх досліджених показників характеризують отримані композиційні матеріали, як такі, що задовольняють вимоги для отримання готових лікарських засобів. Підтверджено перспективність отримання таких ТДС з точки зору підвищення розчинення діючої речовини та можливість досягнення заданого фармако-технологічного профілю відповідно до обраної лікарської форми.

Ключові слова: мефенамінова кислота, полімерний композиційний матеріал, тверді дисперсні системи, підвищення розчинення, підвищення біодоступності, волога грануляція, спільне подрібнення, метод розпилювального сушіння, активний фармацевтичний інгредієнт.

YAREMENKO VOLODYMYR, GOY ANDRIY
Kyiv National University of Technologies and Design
Joint Stock Company «Farmak»

DISSOLUTION ENHANCEMENT OF MEFENAMIC ACID BY USING POLYMERIC COMPOSITE MATERIAL IN THE FORM OF SOLID DISPERSED SYSTEMS

The article comprehensively analyzed the obtained polymer composite materials with mefenamic acid in the form of solid dispersion systems (SDS). Pharmaceutically acceptable and widespread polymers were used as polymer carriers: polyvinylpyrrolidone (PVP) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Conventional methods such as the spray drying method and the co-milling method were used to obtain SDS. Along with the aforementioned methods, promising and, at the same time, widely accepted for the pharmaceutical industry methods of wet granulation, such as fluid bed granulation and high shear granulation, were tested.

It has been established that wet granulation methods make it possible to obtain SDS with mefenamic acid and significantly improve their dissolution. SDS MA and HPMC produced by the high-shear granulation method and the fluid bed granulation method demonstrate an increase in dissolution by 8,60 and 9,46 times, respectively. At the same time, SDS with PVP obtained by the same methods practically do not show an increase in the dissolution of mefenamic acid.

It was also established that SDS MA and HPMC obtained by the methods of spray drying and co-milling demonstrate a significant increase in the dissolution of the active substance compared to SDS, the composition of which includes PVP as a polymer carrier. The most promising from the point of view of increasing the dissolution of the active substance of SDS MA: Mannitol : HPMC (5 : 10 : 85) manufactured by high shear granulation method and by fluid bed granulation method were analyzed for pharmacotechnological parameters (bulk density, fractional composition, flowability, angle of repose, loss on drying, morphological characteristics of particles). Complex empirical indicators

are calculated: Carr index: (6,00 – 6,97 excellent fluidity) and Hausner ratio: (1,064 – 1,075 excellent turnover), while MA has a Carr index: (31,82 very poor fluidity) and Hausner ratio: (1,47 very poor fluidity).

The results of the analysis of all the investigated parameters characterize the obtained composite materials as meeting the requirements for the production of finished dosage forms. The prospects of obtaining such SDS in terms of enhancing the dissolution of the active substance and the possibility of achieving the target pharmaceutical and technological profile in accordance with the selected dosage form were also confirmed.

Keywords: mefenamic acid, polymer composite material, solid dispersion systems, dissolution enhancement, bioavailability enhancement, wet granulation, co-milling, spray drying method, active pharmaceutical ingredient.

Постановка проблеми

Одним із передових, перспективних та прикладних напрямів оптимізації біофармацевтичних властивостей лікарських засобів є одержання полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем (ТДС). ТДС представляють собою бі- або полікомпонентні композити, що складаються з активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) та полімерного носія, і являють собою високодисперговану тверду фазу АФІ або тверді розчини, що розподілені в матеріалі носія [1].

Низька розчинність багатьох АФІ у водному середовищі стала одним з головних завдань фармацевтичної науки, особливо коли мова іде про пероральні тверді лікарські засоби.

Розчинність АФІ у водному середовищі визначає можливість ефективного введення лікарського засобу в організм людини, а його розчинність у неполярних розчинниках – здатність проходження через ліпідний бар'єр біологічних мембран. Таким чином, фактор розчинності в полярних та неполярних середовищах впливає на процеси введення, подальшого трансмембранного перенесення АФІ та його загальну терапевтичну ефективність [2]. Тому підвищення пероральної біодоступності важко розчинних у воді АФІ є актуальним завданням при розробці як нових, так і генеричних лікарських засобів.

Модифікація АФІ шляхом утворення ТДС дає можливість керувати фармакокінетичним ланцюгом лікарського засобу в організмі людини DADME (dissolution, absorption, distribution, metabolism, and excretion) та досягати необхідного ефекту з точки зору ефективності та безпеки [3].

Мефенамінова кислота N-(2,3-диметилфеніл)-антранілова кислота) представляє собою кристалічний порошок сірувато-білого кольору, практично не розчиняється у воді, слабо розчиняється в спирті. Класифікується як препарат БСК класу Іа, демонструє погану розчинність і високу проникність, але також обмежену швидкість всмоктування препарату в організмі. Лікарські засоби на основі МК доступні на ринку у вигляді твердих желатинових капсул наповнених порошком та таблеток з дозуванням 250 мг та 500 мг [4].

Після прийому внутрішньо швидко і майже повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у крові досягається через 2-4 години. Рівень у крові пропорційний до дози. У судинному руслі зв'язується з альбумінами. Період напіввиведення становить 3 години. У печінці утворює ряд метаболітів. 67 % прийнятої дози виводиться у незмінному стані з сечею, 20-25 % – з фекаліями [5, 6].

Низька розчинність МК впливає на швидкість всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Пероральне застосування пов'язане з побічними ефектами в шлунково-кишковому тракті, такими як перфорація шлунку, тонкого і товстого кишечника, виразки і кровотечі, які можуть бути фатальними [4]. Тому утворення полімерного композиційного матеріалу з МК потенційно може підвищувати пероральну біодоступність ліків, за рахунок чого можливе зниження дозування лікарського засобу та зменшення відповідних побічних ефектів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Отримання аморфних твердих дисперсних систем є переважаючим підходом в підвищенні розчинення, оскільки аморфна структура потребує меншої енергії для розриву зв'язків в порівнянні з кристалічною, в той же час аморфні системи є менш термодинамічно стабільними і можуть рекристалізуватись з часом [7]. Отримання аморфної ТДС з МК та Soluplus[®] методом екструзії (hot melt extrusion) дає можливість кратно підвищити розчинення МК та демонструє відносну стабільність в процесі зберігання [4]. Утворення ТДС без аморфізації МК також можливе, для цього можуть бути використані гідрофільні пористі полімери, такі як мікрокристалічна целюлоза, підвищення розчинення в такому випадку відбувається за рахунок утворення водневих зв'язків [8]. Метод екструзії дозволяє отримувати кристалічні та аморфні ТДС в залежності від обраних параметрів технологічного процесу, дослідження таких ТДС зі складом МК–Soluplus[®]–Сорбітол були описані в статтях [9, 10]. Утворення ТДС з полімером EUDRAGIT[®] ЕРО (бутил(мет)акрилатний сополімер) методом криогенного подрібнення (cryogenic grinding) демонструє значне підвищення ступеню розчинення МК – більше ніж в 200 разів, але звичайно є складним та дороговартісним методом [11].

Також досить розповсюдженим є метод випаровування розчинника або його індустриальна модифікація – метод розпилювального сушіння, який потребує попереднього розчинення АФІ. У випадку з МК розчинник має бути органічним [12]. Ще одним досить розповсюдженим та простим для лабораторної реалізації є метод вологого подрібнення та утворення пасти (kneading) [13].

Опираючись на огляд останніх літературних джерел перспективними є дослідження в області розробки технології отримання та композиції ТДС з АФІ протизапальної дії та оцінка отриманих результатів з точки зору потенційної індустриалізації такої технології [4, 12].

Метою роботи є розробка методів отримання композиційних полімерних метріалів у вигляді твердих дисперсних систем з мефенаміновою кислотою та дослідження отриманих зразків з точки зору потенційного підвищення розчинення діючої речовини та перспектив подальшого використання у

виробництві готових лікарських засобів.

Результати дослідження. Виклад основного матеріалу

У ході досліджень отримано зразки полімерних композиційних матеріалів МК з використанням різних полімерних носіїв та методів одержання ТДС. Досліджено розчинення ТДС та основні фармако-технологічні показники.

Вихідні речовини. Мефенамінова кислота (МК) Shaanxi Baoxin Pharmaceutical co. Ltd, Китай, Полівінілпіролідон K17 (ПВП K17) (ISP, США), Полівінілпіролідон K30 (ПВП K30) (Boai NKY Pharmaceuticals Ltd, Китай), Гідроксипропілметилцелюлоза Tylopur 605 (ГПМЦ 5 мПа·с) (SE Tylose GmbH & Co. KG, Німеччина), Маніт (Манітол) (Pearlitol 160 C Roquette Freres, Франція), Полісорбат-80 (Твін-80) (Merck KGaA, Німеччина).

Якість вихідних речовин відповідає монографіям Європейської Фармакопеї (ЄФ) та Державної Фармакопеї України (ДФУ) діючого видання.

Технологічне обладнання. Композиційні матеріали отримані методом вологого гранулювання з використанням сушарки псевдозрідженого шару GPCG 2 Lab Systems Fluid Bed Dryer (Glatt, Німеччина) та гранулятора високого зсуву Vertical Lab Granulator VG 65/10 (Glatt, Німеччина).

Композиційні матеріали отримані методом розпилювального сушіння на обладнанні Mini Spray Dryer B-290 (Buchi, Швейцарія), та медом спільного подрібнення (co-milling) та медом спільного подрібнення (co-milling) на обладнанні Analysette 3 Spartan з мікромлином (Fritsch, Німеччина).

Допоміжне технологічне обладнання. Сито-калібратор GSF60 (Glatt, Німеччина), магнітна мішалка Velp Arex (Velp, Італія), диспергатор T18 digital Ultra-Turrax (IKA, Німеччина), ваги настільні MSE3203S-000-DE (Sartorius, Німеччина), контейнерний змішувач CML 10 (Glatt, Німеччина), термощейкер DLab HM 100-PRO (DLab, Китай), плитка електрична з регулятором температури Ceran 500 (Harry Gestigkeit, Німеччина) лабораторна установка водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина).

Аналітичне обладнання. Ваги аналітичні AS 60/220. R2 (Radwag, Польща), лабораторна мікроцентрифуга CM-3 (Micromed, КНР), пробірки типу Eppendorf об'ємом 2 мл, таймер, УФ-спектрофотометр Optizen Pop (Mecasys, Південна Корея), кювети з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1 см (Agilent, США), термостат для кювет DB-10C (Biosan, Латвія), одноканальні напівавтоматичні дозатори об'ємами 50, 200, 1000 мкл (Dragon-Lab, Китай), вологоаналізатор MA100 (Sartorius, Німеччина), лабораторний посуд.

Обладнання для фармако-технологічних досліджень. Флуоресцентний мікроскоп BX51 (Olympus, Японія), прилади для визначення насипної густини SVM 202 (Erweka, Німеччина), прилад для визначення сипучості порошків GTB (Erweka, Німеччина), просіююча машина AS 200 (Retsch, Німеччина), вологомір НВ 43 (Mettler Toledo, Швейцарія).

Методика отримання твердих дисперсних систем з мефенаміновою кислотою.

Гранулювання високого зсуву (High shear granulation). Зразок №1 МК : ПВП K17: Твін-80 (5 : 94,5: 0,1). Частину ПВП розчиняли в воді очищені при температурі 20 – 25 °С та перемішували за допомогою магнітної мішалки зі швидкістю 400 об/хв протягом 20 хв до одержання однорідного розчину. До отриманого розчину полімеру додавали МК та Твін-80, далі перемішували одночасно з гомогенізацією протягом 40 хв (магнітна мішалка – 400 об/хв, гомогенізатор – 6500 об/хв). В високошвидкісний змішувач гранулятор завантажували другу частину ПВП та проводили процес гранулювання отриманою суспензією. Швидкість імелера 300 об/хв, швидкість подрібнювача (чопера) 1000 об/хв, витрата зволожувача 20 г/хв, час гранулювання 10 хв. Отриманий вологий гранулят просіювали через сито діаметром отворів 5,0 мм. Далі вологий гранулят завантажували в сушарку псевдозрідженого шару, витрата повітря 15-20 м³/год, температура вхідного повітря 70 – 80 °С, температура вихідного повітря 30 – 35 °С. Кількісне співвідношення компонентів наведено в таблиці 1. Після закінчення сушіння отримували гранулят з втратою в масі при висушуванні 0,7-0,8%. Отриманий порошковий матеріал просіювали через роторне сито діаметром 1,0 мм, швидкість обертання ротора 250 – 300 об/хв.

Гранулювання високого зсуву (High shear granulation). Зразок №3 МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с (5 : 10 : 85). Воду очищену нагрівали до температури 80 – 90 °С, додавали при перемішуванні частину ГПМЦ, перемішування продовжували 30 хв, до отримання однорідного розчину. До отриманого розчину додавали МК та перемішували за допомогою магнітної мішалки та гомогенізатора протягом 40 хв. (магнітна мішалка – 400 об/хв, гомогенізатор – 6000 об/хв). В високошвидкісний змішувач гранулятор завантажували другу частину ГПМЦ та Манітол і проводили процес гранулювання отриманою суспензією. Швидкість імелера 300 об/хв, швидкість подрібнювача (чопера) 1000 об/хв, витрата зволожувача 20 г/хв, час гранулювання 10 хв. Отриманий вологий гранулят просіювали через сито діаметром 5,0 мм. Далі вологий гранулят завантажували в сушарку псевдозрідженого шару, витрата повітря 15-20 м³/год, температура вхідного повітря 70–80 °С, температура вихідного повітря 30 – 35 °С. Кількісне співвідношення компонентів наведено в таблиці 1. Після закінчення сушіння отримали гранулят з втратою в масі при висушуванні 0,7-0,8%. Отриманий порошковий матеріал просіювали через роторне сито діаметром 1,0 мм, швидкість обертання ротора 250-300 об/хв.

Гранулювання в псевдозрідженому шарі (Fluid bed granulation). Зразок №2 МК : ПВП K17: Твін-80 (5 : 94,5: 0,1). Частину ПВП розчиняли в воді очищені при температурі 20 – 25 °С та перемішували за допомогою магнітної мішалки з швидкістю 400 об/хв протягом 20 хв до одержання однорідного розчину. До

отриманого розчину полімеру додавали МК та Твін-80, далі перемішували разом з гомогенізацією протягом 40 хв (магнітна мішалка – 400 об/хв, гомогенізатор – 6500 об/хв). В сушарку псевдозрідженого шару завантажували другу частину ПВП К17 та проводили процес розпилення отриманої суспензії з витратою 15,0 – 22,5 г/хв, витрата повітря 10 – 12 м³/год, температура вхідного повітря 70 – 80 °С, температура вихідного повітря 30 – 35 °С, тиск на форсунці 2,2 – 3,0 бар. Кількісне співвідношення компонентів наведено в таблиці 1. Після закінчення розпилення отримували сухий порошок з втратою в масі при висушуванні 0,7 – 0,8%. Отриманий порошковий матеріал просіювали через роторне сито діаметром 1,0 мм, швидкість обертання ротора 250 – 300 об/хв.

Гранулювання в псевдозрідженому шарі (Fluid bed granulation). Зразок №4 МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с (5 : 10 : 85). Воду очищену нагрівали до температури 80 – 90 °С, додавали при перемішуванні частину ГПМЦ, перемішування продовжували 30 хв, до отримання однорідного розчину. До отриманого розчину додавали МК та перемішували за допомогою магнітної мішалки та гомогенізатора протягом 40 хв (магнітна мішалка – 400 об/хв, гомогенізатор – 6000 об/хв). В високошвидкісний змішувач гранулятор завантажували другу частину ГПМЦ та Манітол і проводили процес розпилення отриманої суспензії з витратою 15,0 – 22,5 г/хв, витрата повітря 10 – 12 м³/год, температура вхідного повітря 70 – 80 °С, температура вихідного повітря 30 – 35 °С, тиск на форсунці 2,2 – 3,0 бар. Кількісне співвідношення компонентів наведено в таблиці 1. Після закінчення розпилення отримували сухий порошок з втратою в масі при висушуванні 0,7 – 0,8%. Отриманий порошковий матеріал просіювали через роторне сито діаметром 1,0 мм, швидкість обертання ротора 250 – 300 об/хв.

Розпилювальне сушіння (Spray drying). Зразок №5 МК : ПВП К30 (50 : 50). ПВП розчиняли у воді очищені при температурі 20 – 25 °С, перемішали за допомогою магнітної мішалки з швидкістю 400 об/хв протягом 20 хв до одержання однорідного розчину. В отриманий розчин додавали МК та перемішували разом з гомогенізацією протягом 40 хв (магнітна мішалка – 400 об/хв, гомогенізатор – 6000 об/хв). Отриману суспензію МК в розчині полімеру подавали на розпилювальну сушарку з витратою 4 – 8 мл/хв, витрата повітря 30 – 35 м³/год, температура вхідного повітря 170 – 175 °С, температура вихідного повітря 90 – 95 °С, тиск на форсунці 0,75 бар. Кількісне співвідношення компонентів наведено в таблиці 1. Після закінчення розпилення отримували сухий порошок сферичноподібної форми.

Розпилювальне сушіння (Spray drying). Зразок №7 МК : ГПМЦ 5 мПа·с (50 : 50). Частину води очищеної нагрівали до температури 80 – 90 °С, додавали при перемішуванні ГПМЦ, перемішування продовжували 15 хв, до отримання однорідної суспензії. До отриманої суспензії додавали другу частину води очищеної з температурою 20 – 25 °С та перемішували до отримання однорідного розчину разом з охолодженням до температури 20 – 25 °С. В отриманий розчин додавали МК та перемішували за допомогою магнітної мішалки та гомогенізатора протягом 40 хв (магнітна мішалка – 400 об/хв, гомогенізатор – 6000 об/хв). Отриману суспензію МК в розчині полімеру подавали на розпилювальну сушарку з витратою 5 – 7 мл/хв, витрата повітря 25 – 30 м³/год, температура вхідного повітря 165 – 170 °С, температура вихідного повітря 90 – 95 °С, тиск на форсунці 0,55 бар. Кількісне співвідношення компонентів наведено в таблиці 1. Після закінчення розпилення отримували сухий порошок сферичноподібної форми.

Спільне подрібнення (Co-milling). Зразок №6 МК : ПВП К30 (50 : 50) та Зразок №8 МК : ГПМЦ 5 мПа·с (50 : 50). У ступку лабораторну фарфорову завантажували полімер та додавали МК, за допомогою пестика виконували подрібнення шляхом розтирання протягом 5 хв. Отриману попередньо подрібнену та гомогенну суміш подрібнювали за допомогою мікротина протягом 20 хв з амплітудою коливань 2 мм. Отримували дрібнодисперсну гомогенну суміш з кількісним співвідношенням компонентів наведеним в таблиці 1.

Досліджено розчинення отриманих зразків твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти, результати наведені в таблиці 1.

Методика визначення розчинення мефенамінової кислоти у складі композиційних матеріалів. Отримані композиційні матеріали з МК відважували у пробірку типу Eppendorf та додавали 1 мл очищеної, та перемішували на термошейкері протягом 30 хв при температурі (37±0,5) °С, частота перемішування 1000 об/хв. Далі досліджувані розчини центрифугували протягом 20 хв (1000 об/хв). Після закінчення процесу центрифугування визначали кількісний вміст МК в надосадовій рідині спектрофотометричним методом за довжини хвилі $\lambda=282$ нм відповідно до попередньо побудованого калібрувального графіку, в якості розчину порівняння використовували воду очищену. Результати представлені на діаграмі розчинення зразків ТДС (рис. 1).

Встановлено, що ТДС МК та ГПМЦ виготовлені методом гранулювання високого зсуву та методом гранулювання у псевдозрідженому шарі демонструють найкращі результати підвищення розчинення в 8,60 та 9,46 разів відповідно. В той же час ТДС з ПВП отримані тими самими методами практично не демонструють зростання розчинення МК. Також з аналізу отриманих результатів можна зробити висновок, що ГПМЦ краще сольобілізує МК в порівнянні з ПВП, оскільки в усіх експериментах прослідковується позитивний вплив власне самого полімеру ГПМЦ на показник розчинення.

Фармако-технологічні дослідження. Досліджено основні фармако-технологічні показники, які характеризують отримані композиційні полімерні матеріали з точки зору їх придатності до використання в подальших технологічних процесах, потенційний вплив на показники якості готових лікарських засобів, стабільність, терміни та умови зберігання.

Розчинення твердих дисперсних систем з мефенаміною кислотою

№	Склад	Спів-відношення	Технологія	Розчинення, г/л	Підвищення розчинення, разів
0	Мефенамінова кислота (МК)	---	---	0,021	---
1	МК : ПВП К17: Твін-80	(5 : 94,5: 0,1)	Гранулювання високого зсуву (High shear)	0,037	1,78
2	МК : ПВП К17: Твін-80	(5 : 94,5: 0,1)	Гранулювання в псевдо-зрідженому шарі (Fluid bed)	0,011	0,54
3	МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с	(5 : 10 : 85)	Гранулювання високого зсуву (High shear)	0,181	8,60
4	МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с	(5 : 10 : 85)	Гранулювання в псевдо-зрідженому шарі (Fluid bed)	0,199	9,46
5	МК : ПВП К30	(50 : 50)	Розпилювальне сушіння (Spray drying)	0,071	3,37
6	МК : ПВП К30	(50 : 50)	Спільне подрібнення (Co-milling)	0,059	2,83
7	МК : ГПМЦ 5 мПа·с	(50 : 50)	Розпилювальне сушіння (Spray drying)	0,076	3,60
8	МК : ГПМЦ 5 мПа·с	(50 : 50)	Спільне подрібнення (Co-milling)	0,116	5,52

МК: Мефенамінова кислота, ПВП: Полівінілпіролідон, ГПМЦ: Гідроксипропілметилцелюлоза

До основних фармако-технологічних характеристик порошкоподібних матеріалів, що використовуються для отримання готових лікарських засобів відносяться: насипний об'єм, насипний об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, або індекс Карра, коефіцієнт Гауснера, кут природного укосу, текучість та втрата в масі при висушуванні.

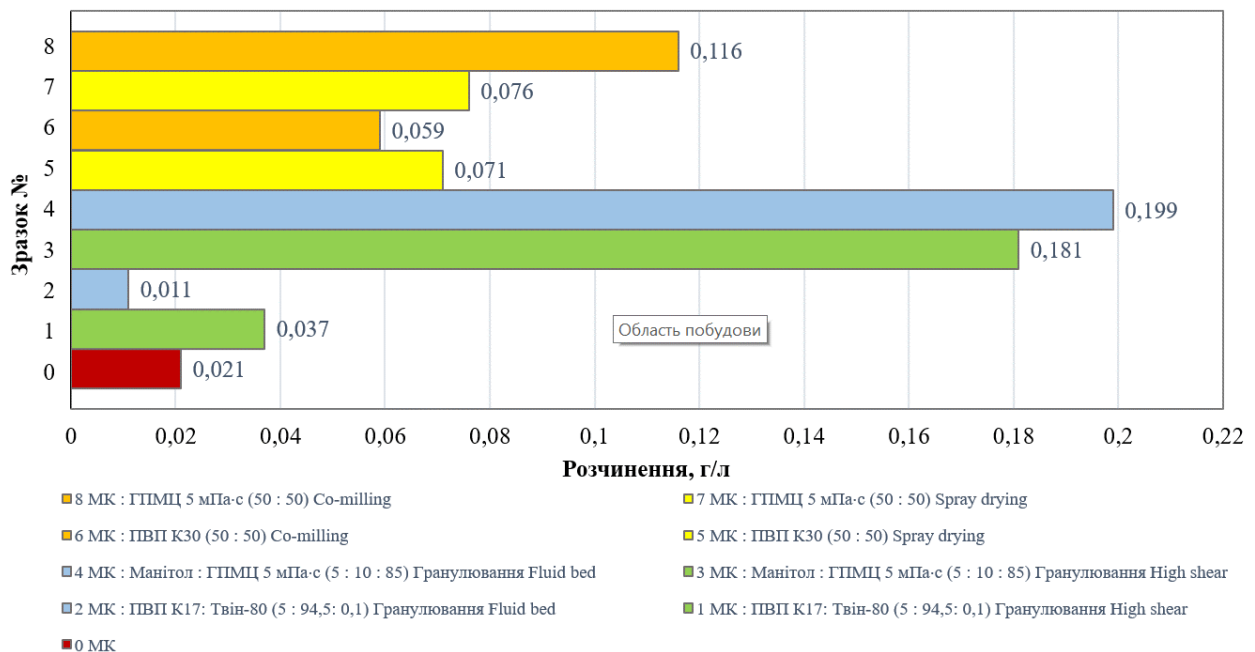


Рис. 1. Діаграма розчинення зразків ТДС

Згідно отриманих результатів розчинення ТДС, для детального аналізу фармако-технологічних показників обрано зразки ТДС №3 та №4 та вихідну діючу речовину МК. Результати досліджень даних показників наведені у таблиці 2.

Насипну густина та густина після усадки визначали шляхом вільного висипання приблизно 100 г досліджуваного зразка в градуйований скляний циліндр на приладі для визначення насипної густини SVM 202 (Erweka, Німеччина) за стандартними методиками Державної фармакопеї України (ДФУ) [14]. Проводили 1250 зіскоків циліндра і фіксували відповідні об'єми з точністю до найближчої позначки.

Комплексним критерієм визначення плинності та ступеню стисливості порошкових матеріалів є індекс Карра (Carr index), що розраховується за формулою 1:

$$Carr\ Index = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \times 100, \quad (1)$$

де ρ_{tapped} – насипна густина після усадки;
 ρ_{bulk} – вільна насипна густина.

Отримані значення індексу Карра для зразків №3 та №4 складають 6,97 та 6,00 відповідно, такі значення ≤ 10 відповідають «дуже хороші (відмінні)» плинності порошкового матеріалу по даній градації [14].

Іншим комплексним критерієм визначення плинності порошкових матеріалів є коефіцієнт Гауснера (Hausner ratio), що обчислюється за формулою 2:

$$Hausner\ Ratio = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}}, \tag{2}$$

де ρ_{tapped} – насипна густина після усадки;
 ρ_{bulk} – вільна насипна густина.

Отримані значення коефіцієнту Гауснера для зразків №3 та №4 складають 1,075 та 1,064 відповідно, значення знаходяться в діапазоні 1,00 – 1,11 та відповідають «дуже хороші (відмінні)» плинності порошкового матеріалу по даній градації [14] (таблиця 2).

Всі вищерозглянуті показники пов'язані одночасно з їх щільністю матеріалу, когезією (взаємодія часток між собою), адегезією (взаємодія часток та поверхонь обладнання), факторами форми часток, їх пористості та порозності, схильності до ущільнення, що в кінцевому результаті обумовлює подальший шлях порошкового матеріалу в ході технологічного процесу [10].

Таблиця 2

Фармако-технологічні показники отриманих твердих дисперсних систем

Показник		Мефенамінова кислота (МК)		Зразок №3 МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с (5 : 10 : 85) Гранулювання High shear		Зразок №4 МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с (5 : 10 : 85) Гранулювання Fluid bed	
		Маса, г	50,00		64,06		65,00
Насипна густина	Кількість ударів	V, мл	ρ , г/мл	V, мл	ρ , г/мл	V, мл	ρ , г/мл
	0	0,450		100	0,641	100	0,630
	10	0,530		99	0,647	99	0,654
	500	0,621		94	0,681	94	0,692
	1250	0,660		93	0,689	93	0,701
Індекс Карра		31,82 Погана плинність		6,97 Дуже хороша (відмінна) плинність		6,00 Дуже хороша (відмінна) плинність	
Коефіцієнт Гауснера		1,47 Погана плинність		1,075 Дуже хороша (відмінна) плинність		1,064 Дуже хороша (відмінна) плинність	
Плинність	№	с/100 г	г/с	с/100 г	г/с	с/100 г	г/с
	1	Неможливо виміряти через низьку текучість та		10,7	9,3	10,1	9,9
	2	зависання на стінках		11,9	8,4	9,9	10,1
	3			11,9	8,4	10,3	9,7
	Середнє значення			11,5	8,7	10,1	9,9
Кут відкосу	№	Кут, °		Кут, °		Кут, °	
	1	Неможливо виміряти через низьку текучість та		38,8		38,6	
	2	зависання на стінках		38,9		38,9	
	3			40,9		39,1	
	Середнє значення			39,6		38,9	
Фракційний склад	Сито	Розмір часток		Маса, г	%	Маса, г	%
	2 мм	D90 < 5 мкм		11,66	11,38	0,00	0,00
	1 мм			52,11	50,87	1,23	1,21
	710 мкм			14,86	14,51	3,65	3,59
	500 мкм			9,96	9,72	5,07	4,98
	355 мкм			6,03	5,89	8,54	8,39
	180 мкм			5,50	5,37	9,98	9,81
	125 мкм			1,13	1,10	28,14	27,66
	90 мкм			0,52	0,51	20,08	19,73
	63 мкм			0,40	0,39	14,05	13,81
	Піддон			0,26	0,25	11,01	10,82
	Всього			102,43	100,00	101,75	100,00
Втрата в масі при висушуванні, %				0,10		0,81	

Для більш повної і точної реологічної характеристики порошкових матеріалів доцільно використовувати декілька відносних показників, що доповнюють та уточнюють один одного.

Кут природного укусу пов'язаний одночасно з внутрішнім тертям часток, їх щільністю та когезією – силовою взаємодією, що заважає роз'єднанню частинок, які стикаються між собою. Він дає безпосередню уяву про плинність порошку в стані вільної засипки, поверхня що утворюється відповідає стану динамічної рівноваги. Для грубодисперсних, незв'язаних порошків, кут укусу приблизно дорівнює куту внутрішнього тертя.

Текучість визначали за допомогою методу швидкості течії через насадку згідно ДФУ [14] та кута відкосу за допомогою приладу для визначення сипучості порошків GTB, фірми Erweka, Німеччина. Для визначення кута відкосу порошок поміщали у лійку приладу при закритій заслінці. Вмикали прилад і відкривали заслінку. Після повного висипання порошку за допомогою лазера вимірював кут, що утворився між конусом та площиною поверхні.

Ситовий аналіз виконували згідно вимог ДФУ [14] на приладі Retsch AS 200. В роботі використовували набір сит з діаметром отворів 2 мм, 1 мм, 710 мкм, 500 мкм, 355 мкм, 180 мкм, 125 мкм, 90 мкм, 63 мкм і піддон. Прилад з приблизно 100 г порошку вмикали на 5 хв при струшуванні з амплітудою одне струшування кожні 10 с. Порошок, що залишився на кожному ситі зважували і виражали у відсотках.

При визначенні втрати в масі при висушуванні використовували обладнання фірми Mettler Toledo НВ 43. Досліджувану речовину в кількості 0,5 – 2,0 г рівномірно поміщали у відтаровану плоскодонну чашку і висушували при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси, отримані результати виражали у вагових відсотках [14].

Мікроскопічне дослідження зразків ТДС. Мікроскопічне дослідження отриманих ТДС проводили за допомогою флуоресцентного мікроскопа ВХ51 (Olympus, Японія), фотодокументували за допомогою відеокамери з системою виводу зображення на монітор комп'ютера згідно ДФУ [14].

Встановлено що МК представляє собою мікронізовані кристали, переважна кількість яких має розмір менше 5 мкм (рис. 2), окремі частки мають різну форму але є досить ізометричними. З огляду на розмір часток та їхню форму, подальше подрібнення діючої речовини є практично неможливим та не призведе до покращення розчинення чи поліпшення фармако-технологічних показників. Мікроскопічні дослідження зразків ТДС №1 та №2 представлено на (рис. 3) та (рис. 4). Композиційні матеріали з ПВП в якості полімерного носія отримані методами волого гранулювання характеризуються суттєвим збільшенням в розмірів часток порівняно з вихідною діючою речовиною (рис. 1), основна фракція утворених часток композиційного матеріалу знаходиться в межах 50 – 100 мкм, структура аморфна, в середині окремих часток, що в основному складаються з полімерного носія ПВП, спостерігаються дрібнодисперсні включення, які можуть бути нерозчиненими кристалами МК.

Мікроскопічні дослідження зразків ТДС №3 та №4 представлено на (рис. 5, 6). Композиційні матеріали з ГПМЦ в якості полімерного носія отримані методами волого гранулювання характеризуються суттєвим збільшення розміру часток порівняно з вихідною діючою речовиною (рис. 2).

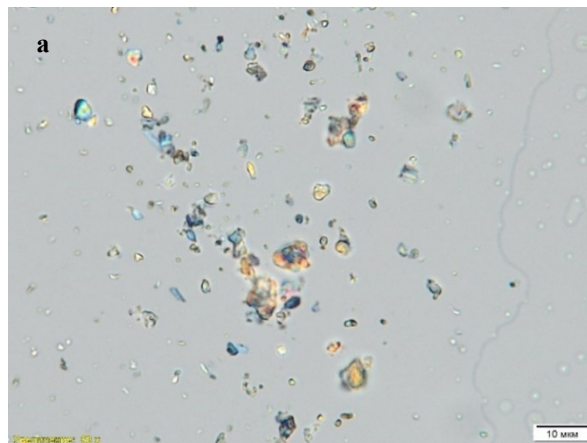


Рис. 2. Мікрофотографія (збільшення в 50 разів) – Мефенамінова кислота (МК)

Зразок ТДС №3 (рис. 5) має найбільший розмір утворених агломератів, переважно їх розмір знаходиться в діапазоні 100 – 400 мкм, структура аморфна, деякі частки мають голкоподібну, уламкову або сферичноподібну форму. Зразок ТДС №4 (рис. 6) має значну кількість часток з розміром від 20 до 80 мкм, окремі агломерати мають розмір значно більше 100 мкм, структура аморфна, частки мають голкоподібну, або сферичноподібну форму. Розподіл дрібної та крупної фракції є досить вдалим з точки зору покращення розчинення та забезпечення належних фармако-технологічних показників композиційного матеріалу.

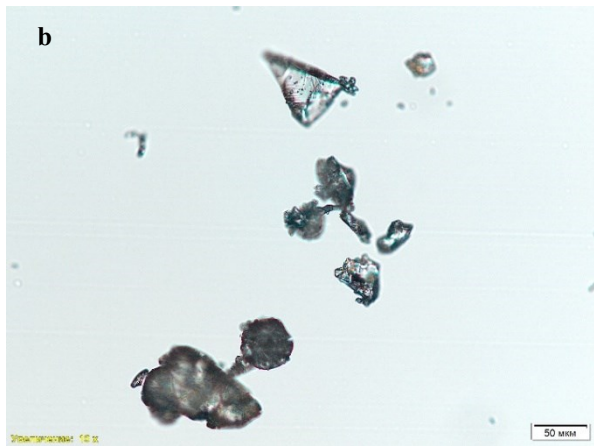


Рис. 3. Мікрофотографія (збільшення в 10 разів) – Зразок №1 МК : ПВП К17: Твін-80 (5 : 94,5: 0,1) Гранулювання високого зсуву (High shear)

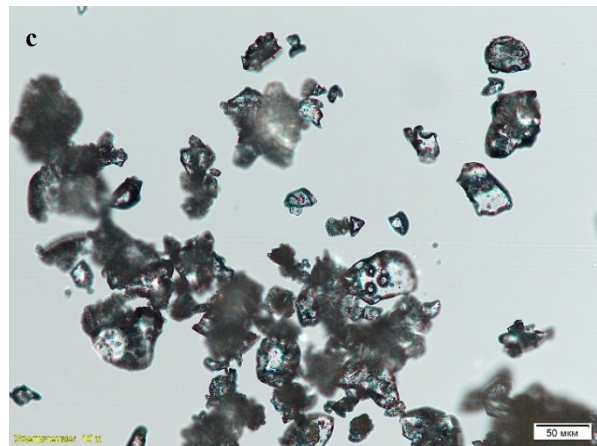


Рис. 4. Мікрофотографія (збільшення в 10 разів) – Зразок №2 МК : ПВП К17: Твін-80 (5 : 94,5: 0,1) Гранулювання в псевдозрідженому шарі (Fluid bed)

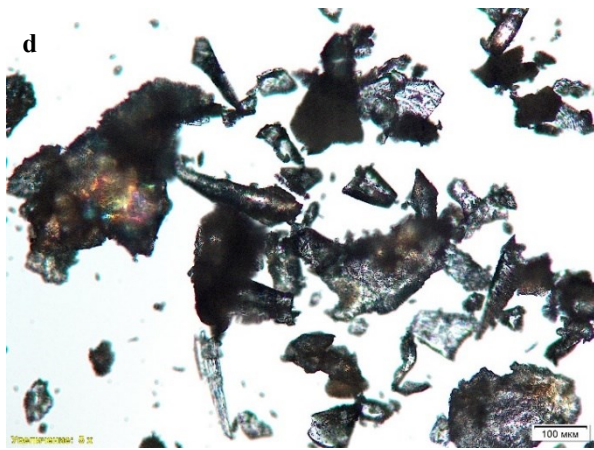


Рис. 5. Мікрофотографія (збільшення в 5 разів) – Зразок №3 МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с (5 : 10 : 85) Гранулювання High shear

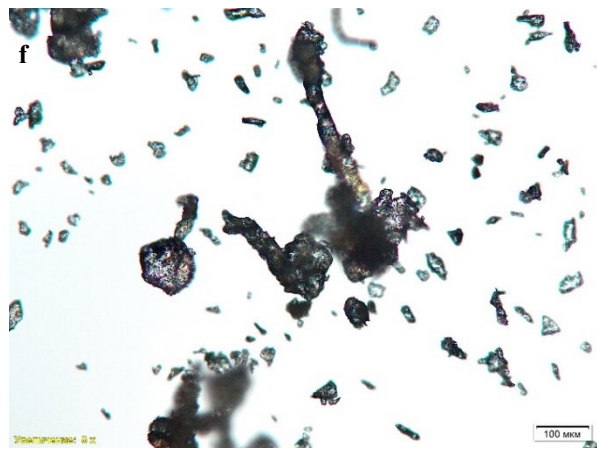


Рис. 6. Мікрофотографія (збільшення в 5 разів) – Зразок №4 МК : Манітол : ГПМЦ 5 мПа·с (5 : 10 : 85) Гранулювання Fluid bed

Висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямі

Досліджено та апробовано методи отримання композиційного полімерного матеріалу з мефенаміновою кислотою у вигляді твердих дисперсних систем, використано метод розпилювальної сушарки, метод спільного подрібнення, методи гранулювання в псевдозрідженому шарі та гранулювання високого зсуву. Встановлено що метод гранулювання високого зсуву та метод гранулювання у псевдозрідженому шарі дозволяють значно підвищити розчинення МК, а саме в 8,60 та 9,46 разів відповідно.

Досліджено вплив двох найбільш розповсюджених фармацевтично прийнятних полімерів, а саме полівінілпіролідону та гідроксипропілметилцелюлози на показник розчинення МК. Визначено що ГПМЦ в усіх апробованих методах та рецептурах дає відчутно більший ефект на підвищення розчинення мефенамінової кислоти в порівнянні з ПВП. ТДС з ГПМЦ отримані методами вологого гранулювання демонструють підвищення розчинення МК в 8,60-9,46 разів, з ПВП зміна розчинення варіюється в діапазоні 0,54 – 1,78 разів. ТДС з ГПМЦ отримані методом розпилювального сушіння демонструють підвищення розчинення МК в 3,60 разів, з ПВП в 3,37 разів. ТДС з ГПМЦ отримані методом спільного подрібнення демонструють підвищення розчинення в 5,52 рази, з ПВП в 2,83 рази.

Проведено дослідження фармако-технологічних показників, для композиційних матеріалів отриманих методом вологого гранулювання в складі яких використовується ГПМЦ, отримано результати що відповідають вимогам до подальших технологічних операцій виробництва готових лікарських засобів. Підтверджено перспективність отримання таких ТДС з точки зору підвищення розчинення діючої речовини та можливість досягнення заданого фармако-технологічного профілю і його керованість. Тому подальше поглиблене дослідження методів та рецептур отримання ТДС з метою покращення розчинення МК є перспективним завданням дослідників у хімічній та фармацевтичній галузі.

Література

1. Ruba Malkawi, Walla I. Malkawi, Yahia Al-Mahmoud, Jawad Tawalbeh. (2022). Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future. *Adv Pharmacol Pharm Sci.*, 5916013. [doi: 10.1155/2022/5916013](https://doi.org/10.1155/2022/5916013)

2. Yanbin Huang, Wei-Guo Dai. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica*, Volume 4, Issue 1, Pages 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
3. J. Vrbanac, R. Slauter. (2017). Chapter 3 - ADME in Drug Discovery. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development*, (Second Edition), 2017, pages 39-67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803620-4.00003-7>
4. Estrella Chavero, Aleksandra Kurowska, Shaila A Lewis. Development of Mefenamic Acid-Soluplus® amorphous dispersions via hot melt extrusion and in silico prediction of oral absorption. (2023). *Acta Pharm. Sci.* Vol 61:(1), [doi: 10.23893/1307-2080.APS6101](https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS6101)
5. Nevio Cimolai. (2013). The potential and promise of mefenamic acid. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6(3):289-305. [doi:10.1586/ecp.13.15](https://doi.org/10.1586/ecp.13.15)
6. МОЗ України. Інструкція для застосування Мефенамінова кислота [Електронний ресурс] : [веб-сайт]. – Київ : Нормативно-директивні документи МОЗ України, 2024. – Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=5275> – (Дата звернення 23.05.2024). – Назва з екрана.
7. Jie Zhang, Minshan Guo, Minqian Luo, Ting Caia. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian J Pharm Sci.*, 18(4):100834. [doi: 10.1016/j.ajps.2023.100834](https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834)
8. Widyasari Putranti, Lina Widiyastuti, Fitri Ulfani. (2019). Enhancing the dissolution rate of mefenamic acid with solid dispersion system using avicel PH-101. *Pharmaciana*, 9(1):119 Vol.9, No.1., [doi:10.12928/pharmaciana.v9i1.10809](https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v9i1.10809)
9. Elke Prasad, John Robertson, Gavin W Halbert. (2022). Mefenamic acid solid dispersions: Impact of formulation composition on processing parameters, product properties and performance. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 616, 121505. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121505>
10. Elke Prasad, John Robertson, Gavin W. Halbert. (2020). Improving Consistency for a Mefenamic Acid Immediate Release Formulation. *Research article pharmaceutics, drug delivery and pharmaceutical technology*, volume 109, issue 11, p.3462-3470. [doi:https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.012](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.012)
11. Taro Kojima, Kenjiro Higashi, Toyofumi Suzuki, Kazuo Tomono, Kunikazu Moribe, Keiji Yamamoto. (2012). Stabilization of a supersaturated solution of mefenamic acid from a solid dispersion with Eudragit® EPO. *Pharm Res.*, (10):2777-91. [doi: 10.1007/s11095-011-0655-7](https://doi.org/10.1007/s11095-011-0655-7)
12. Phuong Tran, Yong-Chul Pyo, Dong-Hyun Kim, Sang-Eun Lee, Jin-Ki Kim, and Jeong-Sook Park. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, 11(3), 132; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
13. Rada Santosh Kumar, Annu Kumari. (2019). Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Solid Dispersions Employing Starch Citrate-A New Solubility Enhancer. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(2-s):48-52. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2-s.2585>
14. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. Т.1 – 1128 с.

References

1. Ruba Malkawi, Walla I. Malkawi, Yahia Al-Mahmoud, Jawad Tawalbeh. (2022). Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future. *Adv Pharmacol Pharm Sci.*, 5916013. [doi: 10.1155/2022/5916013](https://doi.org/10.1155/2022/5916013)
2. Yanbin Huang, Wei-Guo Dai. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica*, Volume 4, Issue 1, Pages 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
3. J. Vrbanac, R. Slauter. (2017). Chapter 3 - ADME in Drug Discovery. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development*, (Second Edition), 2017, pages 39-67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803620-4.00003-7>
4. Estrella Chavero, Aleksandra Kurowska, Shaila A Lewis. Development of Mefenamic Acid-Soluplus® amorphous dispersions via hot melt extrusion and in silico prediction of oral absorption. (2023). *Acta Pharm. Sci.* Vol 61:(1), [doi: 10.23893/1307-2080.APS6101](https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS6101)
5. Nevio Cimolai. (2013). The potential and promise of mefenamic acid. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6(3):289-305. [doi:10.1586/ecp.13.15](https://doi.org/10.1586/ecp.13.15)
6. МОЗ України. Інструкція для застосування Мефенамінова кислота [Електронний ресурс] : [веб-сайт]. – Київ : Нормативно-директивні документи МОЗ України, 2024. – Режим доступу: [Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.php?id=5275](https://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=5275) – (Дата звернення 23.05.2024). – Назва з екрана.
7. Jie Zhang, Minshan Guo, Minqian Luo, Ting Caia. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian J Pharm Sci.*, 18(4):100834. [doi: 10.1016/j.ajps.2023.100834](https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834)
8. Widyasari Putranti, Lina Widiyastuti, Fitri Ulfani. (2019). Enhancing the dissolution rate of mefenamic acid with solid dispersion system using avicel PH-101. *Pharmaciana*, 9(1):119 Vol.9, No.1., [doi:10.12928/pharmaciana.v9i1.10809](https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v9i1.10809)
9. Elke Prasad, John Robertson, Gavin W Halbert. (2022). Mefenamic acid solid dispersions: Impact of formulation composition on processing parameters, product properties and performance. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 616, 121505. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121505>
10. Elke Prasad, John Robertson, Gavin W. Halbert. (2020). Improving Consistency for a Mefenamic Acid Immediate Release Formulation. *Research article pharmaceutics, drug delivery and pharmaceutical technology*, volume 109, issue 11, p.3462-3470. [doi:https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.012](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.012)
11. Taro Kojima, Kenjiro Higashi, Toyofumi Suzuki, Kazuo Tomono, Kunikazu Moribe, Keiji Yamamoto. (2012). Stabilization of a supersaturated solution of mefenamic acid from a solid dispersion with Eudragit® EPO. *Pharm Res.*, (10):2777-91. [doi: 10.1007/s11095-011-0655-7](https://doi.org/10.1007/s11095-011-0655-7)

-
12. Phuong Tran, Yong-Chul Pyo, Dong-Hyun Kim, Sang-Eun Lee, Jin-Ki Kim, and Jeong-Sook Park. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, 11(3), 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
13. Rada Santosh Kumar, Annu Kumari. (2019). Formulation and Evaluation of Mefenamic Acid Solid Dispersions Employing Starch Citrate-A New Solubility Enhancer. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(2-s):48-52. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2-s.2585>
14. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / Derzhavne pidpriemstvo „Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. – 2-e vyd. – Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo „Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 2015. T.1 – 1128 s.